

Aus der Medizinischen Klinik des Universitätsspitals Zürich

Direktoren: Prof. Dr. P. Frick und Prof. Dr. A. Labhart

Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. J. Müller

ANDROGEN-PRODUZIERENDER HILUSZELLTUMOR
(LEYDIG-ZELL-TUMOR) DES OVARS:
KASUISTISCHER BEITRAG ZUR DIFFERENTIALDIAGNOSE DER
VIRILISIERUNG DER ERWACHSENEN FRAU

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT ZÜRICH

vorgelegt von
Rainer Ernst Klöti
von Rothrist AG

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. E.R. Froesch

Zürich 1982



Publiziert in
Schweiz. med. Wschr. 110,453-458 (1980)

Stoffwechselabteilung des Departements für Innere Medizin
und Endokrinologische Poliklinik des Departements für
Frauenheilkunde der Universität Zürich,
Steroidlabor der Universitäts-Kinderklinik Zürich
und Pathologisches Institut des Kantonsspitals Winterthur

Androgen-produzierender Hiluszelltumor (Leydig-Zell-Tumor) des Ovars: kasuistischer Beitrag zur Differentialdiagnose der Virilisierung der erwachsenen Frau

R. KLÖTI, J. MÜLLER, Y. FLOERSHEIM,
M. ZACHMANN, B. EGLOFF

Zusammenfassung. Bei einer 55jährigen hysterektomierten Frau traten innert zwei Jahren Hirsutismus, Klitorisvergrößerung und eine tiefe Stimme auf. Laboruntersuchungen ergaben eine Erhöhung von Plasma-Testosteron und -Androstendion sowie der 17-Ketosteroide im Urin. Eine gaschromatographische Analyse zeigte erhöhte Werte von Ätiocholanolon, Androsteron und Pregnantriol. Die Plasmaandrogene und die Urin-17-Ketosteroide liessen sich durch Dexamethason nicht unterdrücken. Bei einer V.-cava-Katheterisierung konnte Blut selektiv aus beiden Ovarialvenen entnommen werden. Im Plasma aus der V. ovarica dextra waren die Androgenkonzentrationen am höchsten. Dagegen ergaben eine Angiographie sowie eine Nebennierenzintigraphie mit ^{131}I -Adosterol Hinweise auf einen Nebennierentumor rechts. Bei der Laparoskopie wurde ein vergrössertes rechtes Ovar gefunden. Dieses wurde bei einer anschliessenden Laparotomie entfernt. Es enthielt einen runden Tumor von 2,5 cm Durchmesser, der das histologische Bild eines Hiluszelltumors (Leydig-Zell-Tumor) zeigte. Zwei Jahre später wurde die Patientin wegen Verdachts auf einen Nierentumor links operiert. Dabei wurde eine verkleinerte, funktionlose Niere entfernt. Die linksseitigen Nieren- und Ovarialvenen waren völlig thrombosiert. Es handelte sich hier möglicherweise um eine Komplikation der früheren Katheterisierung.

Summary. Severe hirsutism, deepening of the voice and enlargement of the clitoris developed in the course of two years in a 55-year old hysterectomized woman.

Korrespondenz: Prof. Dr. J. Müller, Steroidlabor, Medizinische Klinik, Universitätsspital, CH-8091 Zürich

Laboratory examinations showed markedly elevated plasma concentrations of testosterone and androstenedione and a moderately increased urinary excretion of 17-ketosteroids. Gaschromatographic analysis of the urinary steroids, revealed that she mainly excreted etiocholanolone, androsterone and pregnanetriol. Plasma androgens and urinary 17-ketosteroids were not suppressed by dexamethasone treatment. During catheterization of the vena cava blood samples were selectively taken from the ovarian veins. Androgen concentrations were the highest in the plasma from the right ovarian vein. However, phlebography as well as adrenal scanning with ^{131}I -adosterol indicated a tumor of the right adrenal gland. During laparoscopy the right ovary was found to be enlarged, and it was subsequently removed. It contained a tumor 2.5 cm in diameter which had the histological features of a hilus cell tumor (Leydig cell adenoma). Two years later, the patient underwent surgery for suspected tumor of the left kidney. A functionless atrophic left kidney was removed. There was a complete thrombosis of the left renal and ovarian veins. Possibly, this severe lesion of the two vessels had been caused by their previous catheterization.

Auftreten von Virilisierungszeichen bei einer Frau in der Postmenopause lassen in erster Linie an eine Androgenüberproduktion durch einen Tumor der Nebennierenrinde oder des Ovars denken. Eine vermehrte Androgenproduktion lässt sich mit modernen Methoden relativ sicher nachweisen. Wesentlich grössere Schwierigkeiten bereitet dagegen die präoperative Lokalisierung der Androgenquelle, vor allem, wenn es sich um einen kleinen Tumor handelt. Die folgende Fallbeschreibung soll die heutigen diagnostischen Hilfsmittel und ihre Grenzen illustrieren.

Fallbeschreibung

Bei der 1921 geborenen, ledigen Laborantin wurde 1965 wegen Metrorrhagie bei rezidivierenden Uteruspolypen eine abdominale totale Hysterektomie unter Belassung beider Ovarien durchgeführt. Im August 1976 suchte die Patientin wegen seit 2 Jahren zunehmender Körperbehaarung die Endokrinologische Poliklinik der Universitäts-Frauenklinik Zürich auf. Aufgrund der festgestellten Befunde wurde eine Virilisierung durch einen Nebennieren- oder Ovarialtumor vermutet. Zur Diagnose oder zum Ausschluss eines androgenproduzierenden Nebennierentumors wurde die Patientin im Dezember 1976 der Stoffwechselabteilung der Medizinischen Klinik des Universitätsspitals Zürich zugewiesen.

Die Patientin war in einem sehr guten Allgemeinzustand und fühlte sich voll leistungsfähig. Das Gewicht betrug 54 kg, die Körpergrösse 157 cm. Ihre Stimme war rau und etwas tief. Bei der Inspektion fielen im Gesicht dunkler Flaum, Epilationsspuren am Kinn, eine schwache periareoläre Behaarung der Mammæ, eine angedeutet männliche Pubesbehaarung sowie eine starke Behaarung der

Beine und des Rückens auf. Die Klitoris war deutlich hypertrophisch. Die Ovarien liessen sich nicht palpieren. Im übrigen fanden sich eine doppelseitige kleinzystische Mastopathie sowie eine labile Hypertonie mit Blutdruckwerten bis zu 190/110 mm Hg.

Die Laboruntersuchungen zeigten pathologisch erhöhtes Plasma-Testosteron und -Androstendion (Tab. 1), die Urin-17-Ketosteroide waren mässig erhöht, Plasmacortisol und Urin-17-Hydroxycorticoiden waren normal. Serum-FSH (127 mIE/ml) und LH (53 mIE/ml) lagen im Normbereich für Frauen in der Postmenopause. Weder die Urin-17-Ketosteroide noch Plasma-Testosteron und -Androstendion liessen sich durch Dexamethason (2 mg/Tag) eindeutig unterdrücken oder durch zusätzliches Choriongonadotropin stimulieren. Die gaschromatographische Fraktionierung der Urinsteroide (Tab. 2) zeigte eine vermehrte Ausscheidung von Androsteron, Ätiocholanolon und Pregnantriol. Dagegen wurden Dehydroepiandrosteronsulfat oder Pregnantriolon nicht gefunden.

Im Januar 1977 wurde im Röntgendiagnostischen Zentralinstitut des Universitätsspitals Zürich eine *Katheterisierung der Vena cava* durchgeführt. Dabei konnten durch Kontrastmittelinjektion in die Nebennierenvenen die rechte Nebenniere vollständig, die linke nur

teilweise dargestellt werden. Angiographisch ergaben sich einige nicht eindeutige Hinweise auf einen kleinen Nebennierentumor rechts. Selektive Blutentnahmen gelangen nur aus den beiden Ovarialvenen. Das an den Mündungsstellen der beiden Nebennierenvenen entnommene Blut zeigte die gleichen Plasma-Cortisolkonzentrationen wie peripheres Blut. Auch die dort gemessenen Androgenkonzentrationen waren nicht höher als in der V. Cava inferior im Bereich der Bifurkation (Tab. 3). Dagegen waren im *Ovarialvenenplasma rechts* die Testosteronkonzentration 4,1fach, die Androstendionkonzentration 2,3fach höher als die im Plasma von den anderen Entnahmestellen gemessenen mittleren Konzentrationen.

Im Februar 1977 wurde in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsspitals Zürich eine *Nebennierenszintigraphie mit 0,8 mCi ¹³¹I-Adosterol unter Suppression mit Dexamethason* (2 mg/Tag) durchgeführt. 4 Tage nach Injektion zeigten sich eine kräftige Anreicherung in Projektion auf die rechte und eine schwächere Anreicherung in Projektion auf die linke Nebenniere. Im Bereich der Ovarien wurde keine Aktivitätsspeicherung gefunden. Eine mit Technetium-99m durchgeführte Nierenszintigraphie zeigte eine seitengleiche Ausscheidung. Der kraniale Pol der rechten Niere lag deutlich tiefer

Tabelle 1. Resultate von Steroidbestimmungen bei einer Patientin mit Hiluszelltumor

Datum	Untersuchungsbedingungen	Urin-17-Ketosteroide (mg/Tag)*	Urin-17-Hydroxycorticoide (mg/Tag)**	Plasma-Testosteron (ng/dl)***	Plasma-Androstendion (ng/dl)***
17. 9. 1976	basal	23,3	4,7	280	
23. 9. 1976	Dexamethason p.o., 2 mg/Tag, 6. Tag	23,0	3,7	160	
26. 9. 1976	Dexamethason p.o. + HCG i.m., 5000 IE/Tag, 3. Tag	30,8	2,1	264	
3. 12. 1976	basal	19,0	3,8	644	1354
6. 12. 1976	Dexamethason p.o., 2 mg/Tag, 3. Tag	26,3	1,4	803	2773
Bilaterale Ovariectomie 23. 3. 1977					
3. 4. 1977	basal	6,3	4,8	42	156
7. 7. 1977	basal	5,6	3,3	50	174
29. 9. 1977	basal	6,3	4,1	36	75
21. 3. 1978	basal	5,5	4,4	36	138

* Methode [26], normal 2–10 mg/Tag

** Methode [27], normal 3–13 mg/Tag

*** Radioimmunoassays, unpublizierte Methoden, Kinderspital Zürich, Normalwerte: Testosteron 10–80 ng/dl, Androstendion 50–330 ng/dl

Tabelle 2. Fraktionierte Urinsteroide* bei einer Patientin mit Hiluszelltumor

Steroid	gemessen (mg/Tag)	normal (mg/Tag)
Pregnantriol	1,06	0,2–1,8
Pregnantriol	7,99	0,4–1,7
Pregnantriolon	<0,01	<0,01
Androsteron	8,65	0,4–3,8
Ätiocholanolon	16,18	0,2–3,2
Dehydroepiandrosteron	<0,01	0,01–0,5
11-Ketoätiocholanolon	3,66	0,1–0,4
Tetrahydrodeoxycorticosteron	<0,01	<0,01
Tetrahydro-11-deoxycortisol	<0,01	<0,01

* Methode [39], Gaschromatographie auf Glaskapillarsäulen

Tabelle 3. Plasmaandrogene in selektiven Blutproben einer Patientin mit Hiluszelltumor

Blutentnahmestelle	Plasmakonzentration (ng/dl)	
	Testosteron	Androstendion
V. cava inferior, Mündungsstelle der V. adrenal dextra	343	2833
V. renalis sinistra, Mündungsstelle der V. adrenal sinistra	492	977
V. ovarica dextra	1850	4716
V. ovarica sinistra	480	1650
V. cava inferior, Bifurkation	480	2750

als derjenige der linken. Somit wiesen Angiographie und Szintigraphie auf einen Nebennierentumor rechts, die Plasma-Androgenkonzentrationen dagegen auf einen Ovarialtumor rechts hin.

Am 23. März 1977 wurde in der Gynäkologischen Klinik des Kantonsspitals Winterthur eine *Laparoskopie des kleinen Beckens* durchgeführt. Dabei erschien *das rechte Ovar deutlich grösser als das linke*. Bei einer anschliessenden *Laparotomie* wurden beide Ovarien entfernt. Bei dieser Gelegenheit konnten auch beide Nebennieren palpirt werden. Sie erschienen unverdächtig.

Die entfernten Ovarien wurden anschliessend im Pathologischen Institut des Kantonsspitals Winterthur untersucht. Makroskopisch war das linke Ovar bei der Lamellierung unauffällig. *Im rechten Ovar fand sich ein tumorverdächtiger Rundherd von grünlich-brauner Farbe mit einem grössten Durchmesser von 2,5 cm*. Das angrenzende Stroma war unauffällig. Mikroskopisch zeigte sich ein relativ scharf begrenzter Tumor, welcher aus grossen, protoplasmareichen, eosinophilen Zellen aufgebaut war (Abb. 1 und 2). Das Zytoplasma war gleichmässig eosinophil gefärbt und gelegentlich etwas feinkörnig. Die Zellkerne waren mittelgross, locker und enthielten unauffällige Nukleolen. Eine Fetteinlagerung war nur in einzelnen Zellen nachweisbar. Diese Befunde erlaubten die *Diagnose eines gutartigen Hiluszelltumors (Leydig-Zell-Tumor)*.

Postoperativ normalisierten sich Plasma-Testosteron und -Androstendion (s. Tab. 1) sowie die Urin-17-Ketosteroide. Die vorher vitale und aktive Patientin litt jedoch unter anhaltender Müdigkeit, Depression und Wallungen. Unter einer Therapie mit Östrogenen in kleinen Dosen besserten sich diese Symptome nur wenig. Die Arbeitsfähigkeit blieb auf 50% reduziert. Im März 1979 traten Fieber, Nausea und dumpfe Schmerzen in der linken Lendengegend auf. Im Urin wurden Eiweiss, Leukozyten und Erythrozyten, aber keine Bakterien gefunden. Eine Abklärung in der Stationären Abteilung der Medizinischen Poliklinik des Universitätsspitals Zürich zeigte eine praktisch *funktionslose linke Niere mit massivem Substanzdefekt*. Unter der Verdachtsdiagnose eines Nierentumors links wurde die Patientin im April 1979 in der Urologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich operiert. Dabei wurde eine relativ kleine, derbe und mit der Umgebung verwachsene linke Niere entfernt. *Die Nierenvene war thrombosiert*, und die Thrombosierung setzte sich über die ganze Länge der Vena ovarica fort. Bei der Untersuchung des Operationspräparates im Pathologischen Institut des Universitätsspitals Zürich fanden sich in den grossen und mittleren Venen der Niere weitgehend organisierte und rekanalisierte Thromben. Zudem bestand eine chronische interstitielle Nephritis.

Diskussion

Der Hiluszelltumor (Leydig-Zell-Tumor) gehört zu den seltensten androgen-produzierenden Ovarialtumoren. Seit der Erstbeschreibung durch BERGER [3] wurden etwa 80 weitere Fälle publiziert [5, 9, 21, 35, 40]. Er kommt meistens in der Menopause vor. In einer von BOIVIN und RICHART [4] publizierten Zusammenstellung von 36 Fällen war die jüngste Patientin 4, die älteste 86 Jahre alt; es zeigte sich aber eine deutliche Häufung um das 45. Altersjahr. IRELAND und WOODRUFF [17] wiesen ebenfalls auf das gehäufte Vorkommen des Tumors in der Menopause hin. Unter 9 von SALM [31] beschriebenen Fällen waren 7 älter als 45 Jahre. Nach der Einteilung der Ovarialtumoren durch die WHO [33] gehört der Hiluszelltumor zu den *Androblastomen*, welche zu den «sex cord stromal»-Tumoren gerechnet werden. Er ist fast immer einseitig und benigne. Es ist nur je 1 Fall eines maligne entarteten Hiluszelltumors [37] und von beidseitig aufgetretenen Tumoren [17] beschrieben worden. Makroskopisch ist der Tumor gelbbraunlich und gut begrenzt [22]. Er hat im allgemeinen einen Durchmesser bis zu 2 cm [31]; es ist aber ein Fall mit einem Durchmesser von 11 cm bekannt [17]. Mikroskopisch zeigt sich ein uniformes Bild von polygonalen oder ovalen Zellen. Die Zellkerne sind gross und enthalten einen oder zwei basophile Nukleolen. Das eosinophile Plasma ist fein granuliert und kann verschiedene Einschlüsse enthalten [32]. Für Leydig-Zellen besonders charakteristisch sind Reinke-Kristalle, die allerdings in weniger als 50% der Fälle nachgewiesen [4] und auch bei unserem Fall nicht gefunden wurden.

Der vorliegende Fall illustriert die zahlreichen Schwierigkeiten, die bei der Organ- und Seitendiagnose

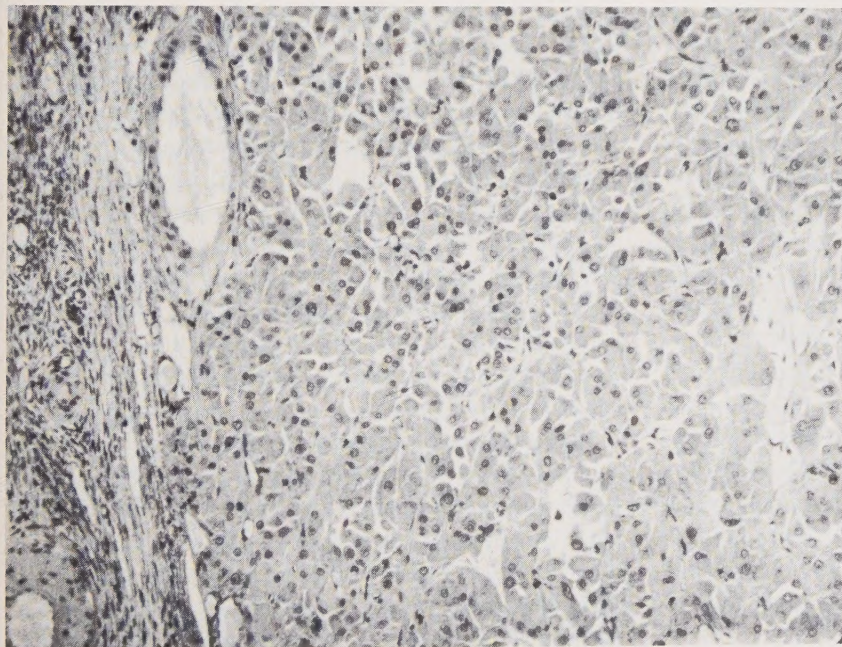


Abb. 1. Tumorgewebe aus dem rechten Ovar, deutlich abgrenzbar gegen das komprimierte und fibrosierte Ovarialstroma links. Färbung: Hämatoxylin. Vergrösserung 125fach.

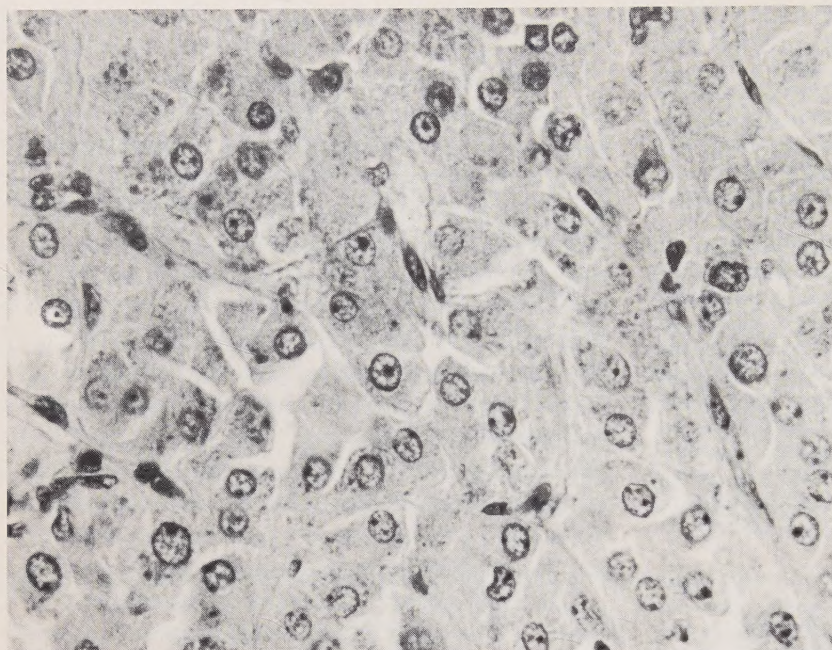


Abb. 2. Uniforme, grosse, protoplasmareiche Zellen. Die mittelgrossen Zellkerne enthalten einen oder zwei basophile Nukleolen. Zwischen nebeneinanderliegenden Zellgruppen feine Bindegewebszüge. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Vergrösserung 500fach.

eines androgen-produzierenden Tumors der Frau auftreten können. Steroidbestimmungen im peripheren Blut und im Urin geben dabei oft nur unsichere Hinweise. Erfahrungsgemäss ist die Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Urin bei androgen-produzierenden Tumoren der Nebennierenrinde sehr hoch, bei Ovarialtumoren dagegen normal oder nur leicht erhöht [9, 23, 38]. Der Grund liegt darin, dass Nebennierentumoren ähnlich wie die normale Nebennierenrinde vorwiegend schwache Androgene, wie Androstendion und Dehydroepiandrosteron, sezernieren. Nur zu einem kleinen Teil werden diese Vorstufen durch nicht-endokrine Gewebe in Testosteron umgewandelt [15], zum grossen Teil werden sie aber zu inaktiven Metaboliten abgebaut, konjugiert und im Urin ausgeschieden. Erst bei einer stark vermehrten Produktion dieser Steroide kommt es zu Virilisierungserscheinungen. So war bei 8 von 10 Patientinnen mit virilisierendem Nebennierentumor die 17-Ketosteroid-Ausscheidung sehr hoch (60 bis 1200 mg/Tag) und nur bei 2 Patientinnen (eine davon ein 4 Monate altes Kind) unter 13 mg/Tag [13]. Im Gegensatz dazu liegen die Werte der Urin-17-Ketosteroide bei den Hiluszelltumoren selten über 25 mg/Tag. Auch Arrhenoblastome (Sertoli-Leydig-Zell-Tumoren), klinisch von den Hiluszelltumoren kaum zu unterscheiden, führen in der Regel nur zu normalen oder leicht erhöhten 17-Ketosteroid-Werten [32]. Daneben gibt es Fälle, die sich anders verhalten. So wurden zwei Fälle von virilisierenden Nebennierenrindenadenomen mit normalen Urin-17-Ketosteroiden, aber hohem Plasmatestosteron beschrieben [28, 42], während umgekehrt auch Fälle von Ovarialtumoren mit sehr hohen 17-Ketosteroiden (64–180 mg/Tag) publiziert worden sind [11, 24, 34].

Bestimmungen des Plasmatestosterons sind sehr nützlich, ergeben aber auch keine Information über den Ursprung des Hormons, da ja bei der Frau ein grosser Teil des zirkulierenden Testosterons nicht direkt aus endokrinen Drüsen stammt, sondern erst durch periphere Umwandlung von Androstendion und Dehydroepiandrosteron entsteht [15, 16, 28, 30]. Erfahrungsgemäss führen virilisierende Ovarialtumoren zu einem stark erhöhten Plasmatestosteronwert – wie auch in unserem Fall –, während ein solcher Befund bei Nebennierentumoren weniger häufig ist [15, 22].

Als weiteres diagnostisches Hilfsmittel steht uns die *Fraktionierung der Urinsteroide* zur Verfügung, die allerdings bei ovariellen Störungen weniger aussagekräftig ist als bei Enzymdefekten oder Tumoren der Nebennierenrinde. Wir fanden eine vermehrte Ausscheidung von Androsteron, Ätiocholanolon und Pregnantriol. Die ersten zwei Substanzen sind Metaboliten von Androstendion und Testosteron, die letztgenannte von 17-Hydroxyprogesteron und 17-Hydroxypregnenolon, d. h. von Steroiden, welche sowohl aus der Nebenniere als auch aus dem Ovar stammen können. Von den charakteristischen Abbauprodukten von Nebennierenrindensteroiden war das 11-Ketoätiocholanolon vermehrt, dagegen fehlten Pregnantriolon sowie das vorwiegend aus der Nebenniere stammende Dehydroepiandrosteron [29].

Da androgen-produzierende Tumoren in ihrer endokrinen Aktivität weitgehend autonom sind, haben Funktionstests bezüglich der Organdiagnose ebenfalls eine relativ geringe Aussagekraft. Eine eindeutige Unterdrückung der 17-Ketosteroide sowie Normalisierung von Plasmatestosteron und -androstendion unter Dexamethason würde einen androgen-produzierenden

Tumor mit grosser Wahrscheinlichkeit ausschliessen und für einen Biosynthesedefekt (kongenitales adrenogenitales Syndrom, Stein-Leventhal-Syndrom) oder einen idiopathischen Hirsutismus sprechen. Auch bei den Hiluszelltumoren führt eine Behandlung mit Dexamethason nicht zu einer Verminderung der 17-Ketosteroide [9, 14, 29, 40]. Eine Stimulation des Plasmatestosterons und der Urin-17-Ketosteroide in einem kombinierten Dexamethason-Choriongonadotropin-Test spricht für einen Ovarialtumor [7, 9, 29, 38, 42], ist aber weder obligat noch beweisend, wie zwei Fälle von durch HCG stimulierbaren androgen-produzierenden Nebennierenrindentumoren [12, 28] zeigen. Ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von Androstendion und Dehydroepiandrosteron unter Stimulation mit ACTH ist typisch, aber nicht obligat für einen Nebennierenrindentumor [7, 11, 23].

Endokrin aktive Nebennierenrindentumoren können durch eine Szintigraphie nach Verabreichung von mit radioaktivem Jod markiertem Cholesterin oder einem analogen Sterol sichtbar gemacht werden. Dieses Verfahren hat sich sowohl bei den aldosteron-produzierenden als auch bei den cortisol-produzierenden Adenomen bewährt [6]. Erfahrungen bei androgen-produzierenden Tumoren fehlen bis jetzt. In unserem Falle liessen sich trotz Unterdrückung des normalen Rindengewebes mit Dexamethason beide Nebennieren darstellen, wobei eine vermehrte Jodspeicherung rechts auf eine Funktionsasymmetrie hinwies. Bereits geringe anatomische Lageunterschiede genügen aber, um solche Aktivitätsunterschiede vorzutäuschen. Weder in unserem noch in einem von DIGE-PETERSEN et al. [8] publizierten Fall von einem Leydig-Zell-Tumor konnte der Ovarialtumor szintigraphisch dargestellt werden. Ebenso gibt es testosteron-produzierende Nebennierenrindentumoren, welche sich szintigraphisch nicht nachweisen lassen. Vielleicht werden in Zukunft neue Verfahren, z. B. die Ultrasonographie oder die Computertomographie, eine bessere Lokalisation von kleinen androgen-produzierenden Tumoren erlauben.

Eine korrekte und erfolgreich durchgeführte Katheterisierung beider Nebennierenvenen und beider Ovarialvenen mit selektiven Blutentnahmen zur Bestimmung der Plasmaandrogene erlaubt eine eindeutige und sichere Lokalisation auch eines kleinen androgen-produzierenden Tumors [11, 12, 20, 40]. Das Verfahren ist aber nicht einfach und für die Patientin weit mehr belastend und mit Risiken verbunden als die bisher erwähnten und deshalb sicher nicht geeignet zur Routineabklärung von einfachem Hirsutismus [41]. Vor allem die Katheterisierung der rechten Nebennierenvene ist technisch schwierig oder unmöglich. In über 50% der Fälle gelingt es nicht, alle vier Venen zu katheterisieren [36]. Auch bei unserer Patientin konnte Blut nur aus den beiden Ovarialvenen entnommen und damit ein Ne-

bennierentumor nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Sowohl die Testosteron- als auch die Androstendion-Konzentration waren zwar im Plasma aus der rechten Ovarialvene eindeutig am höchsten, aber der Gradient zwischen diesen Werten und den entsprechenden Konzentrationen in den übrigen Plasmaproben schien nicht gross genug für eine definitive Organ- und Seitendiagnose. In einem von WEILAND et al. [40] beschriebenen Fall von Hiluszelltumor waren die Gradienten weit grösser. Andererseits erachteten CASTELHEY et al. [5] bei einer gelungenen Katheterisierung aller vier Venen schon einen Gradienten der Plasma-Testosteronkonzentration von 2,5 als beweisend für einen androgen-produzierenden Ovarialtumor.

Die Katheterisierung der Ovarial- und Nebennierenvenen ist mit einer relativ grossen Strahlenbelastung verbunden, die insbesondere bei Frauen im gebärfähigen Alter ins Gewicht fällt. Zudem können sich zum Teil recht ernsthafte Komplikationen aus dem Eingriff selbst ergeben [2]. Dazu gehören Thrombosen der Nebennierenvenen oder der V. iliaca, Extravasation des Kontrastmittels sowie Blutungen in und um die Nebennieren. Es stellt sich deshalb die Frage, ob nicht auch die Thrombose der linken Nieren- und Ovarialvene, welche zwei Jahre später bei unserer Patientin gefunden wurde, eine direkte Folge der Katheterisierung war. In diesem Falle müsste man hier von einer sehr schweren Folgekomplikation des diagnostischen Eingriffes sprechen, die schliesslich zum Verlust einer vorher völlig intakten Niere führte.

Wir danken der Geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Kantonsspitals Winterthur (ehem. Chefarzt: Prof. E. GLATTHAAR), der Medizinischen Poliklinik (Direktor: Prof. W. SIEGENTHALER) und der Urologischen Klinik (Direktor: Prof. G. MAYOR) des Universitätsspitals Zürich für die freundliche Gewährung der Einsichtnahme in die Krankengeschichten.

- 1 Anderson B. G., Beierwaltes W. H.: Adrenal imaging with radioiodocholesterol in the diagnosis of adrenal disorders. *Advanc. intern. Med.* 19, 327 (1974).
- 2 Bayliss R. I. S., Edwards O. M., Storer F.: Complications of adrenal venography. *Brit. J. Radiol.* 43, 531 (1970).
- 3 Berger M. L.: Tumeur des cellules sympathicotropes de l'ovaire avec virilisation. *Rev. canad. Biol.* 1, 539 (1942).
- 4 Boivin Y., Richart R. M.: Hilus cell tumors of the ovary. A review with a report of 3 new cases. *Cancer (Philad.)* 18, 231 (1965).
- 5 Casthely S., Diamandis H. P., Renan P. L.: Hilar cell tumor of the ovary: Diagnostic value of plasma testosterone by selective ovarian vein catheterization. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 129, 108 (1977).
- 6 Chatal J. F., Charbonnel B., Guihard D.: Radionuclide imaging of the adrenal glands. *Clin. nucl. Med.* 3, 71 (1978).
- 7 Demisch K., Magnet W., Neubauer H., Schöffling K.: Untersuchungen über das Verhalten der Androgene im Plasma hirsuter Frauen. *Dtsch. med. Wschr.* 100, 1117 (1975).
- 8 Dige-Petersen H., Munkner T., Fogh J., Blichert-Toft M., Lund J. O.: ¹³¹I-19-Iodo-cholesterol scintigraphy of the adrenal cortex. *Acta endocr. (Kbh.)* 80, 81 (1975).
- 9 Fox H., Langely F. A.: Tumours of the ovary, S. 143-148. W. Heinemann, London 1976.

- 10 Gabrilove J. L., Nicolis G. L., Mitty H. A.: Virilizing adrenocortical adenoma studied by selective adrenal venography. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 125, 180 (1976).
- 11 Gallagher T. F., Spencer H., Bradlow H. L., Allen L., Hellman L.: Steroid production and metabolism in metastatic arrhenoblastoma. *J. clin. Endocr.* 22, 970 (1962).
- 12 Givens J. R., Andersen R. N., Wiser W. L., Coleman S. A., Fish S. A.: A gonadotropin responsive adrenocortical adenoma. *J. clin. Endocr.* 38, 126 (1974).
- 13 Greenblatt R. B.: The hirsute female, 2nd print. C. C. Thomas, Springfield 1963.
- 14 Hancock K. W., Levell M. J.: Hormonal assays in the diagnosis of hilar cell tumor of the ovary. In: de Watteville et al. (Hrsg.): *Diagnosis and treatment of ovarian neoplastic alterations*. Excerpta medica, Amsterdam 1975.
- 15 Horton R., Tait J. F.: Androstenedione production and interconversion rates measured in peripheral blood and studies on the possible site of its conversion to testosterone. *J. clin. Invest.* 45, 301 (1966).
- 16 Horton R., Tait J. F.: In vivo conversion of dehydroisoandrosterone to plasma androstenedione and testosterone in man. *J. clin. Endocr.* 27, 79 (1967).
- 17 Ireland K., Woodruff J. B.: Masculinizing ovarian tumors. *Obstet. gynec. Surv.* 31, 83 (1976).
- 18 Judd H. L., Spore W. W., Talmer L. B., Rigg L. A., Yen S. S. C., Benirschke K.: Preoperative localization of a testosterone-secreting ovarian tumor by retrograde venous catheterization and selective sampling. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 120, 91 (1974).
- 19 Kirschner M. A., Bardin C. W.: Androgen production and metabolism in normal and virilized women. *Metabolism* 21, 667 (1972).
- 20 Larson B. A., Vanderlaan W. P., Judd H. L., McCullough D. L. M.: A testosterone-producing adrenal cortical adenoma in an elderly woman. *J. clin. Endocr.* 42, 882 (1976).
- 21 Limb D. G.: Hilar cell tumour of the ovary. *Brit. J. clin. Pract.* 32, 177 (1978).
- 22 Lipsett M. B.: Benign masculinizing adrenal adenomas. *New Engl. J. Med.* 289, 802 (1973).
- 23 Louros N. C., Batrinos M. L., Caratzoulis S.: Individual 17-ketosteroid excretion in a case of arrhenoblastoma and its response to corticotrophin and human chorionic gonadotrophin stimulation and to dexamethasone inhibition. *J. clin. Endocr.* 26, 645 (1966).
- 24 Magré J., Leroux P., Lerat H.: Tumeur à cellules de Leydig et grossesse. *Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét.* 23, 107 (1971).
- 25 Milewich L., Gomez-Sanchez C., MacDonald P. C., Sitteri P. K.: Radioimmunoassay of androstenedione: The steroid molecule as a probe for antibody specificity. *J. Steroid. Biochem.* 6, 1381 (1975).
- 26 Peterson R. E., Pierce C. E.: Methodology of urinary 17-ketosteroids. In: *Lipids and the steroid hormones in clinical medicine*, S. 147. Lippincott, Philadelphia 1960.
- 27 Peterson R. E., Wyngaarden J. B., Guerra S. L., Brodie B. B., Bunim J. J.: The physiological disposition and metabolic fate of hydrocortisone in man. *J. clin. Invest.* 34, 1779 (1955).
- 28 Pittaway G. E., Givens J. R., Wiser W. L.: In vivo and in vitro studies on an HCG responsive testosterone secreting adrenal adenoma. Presented at the 55th annual meeting of the Endocrine Society, Chicago, June 20-23 (1973), Abstract 11.
- 29 Prunty M. B. G.: Hirsutism, virilism and apparent virilism and their gonadal relationship. *J. Endocr.* 38, 85 (1967).
- 30 Rivarola M. A., Saez J. M., Meyer W. J., Jenkins M. E., Migeon C. J.: Metabolic clearance rate and blood production rate of testosterone and androst-4-ene-3,17-dione under basal conditions, ACTH and HCG stimulation. Comparison with urinary production rate of testosterone. *J. clin. Endocr.* 26, 1208 (1966).
- 31 Salm R.: Ovarian hilus cell tumours: their varying presentations. *J. Path.* 113, 117 (1974).
- 32 Scully R. E.: Androgenetic lesions of the ovary. In: Grady H. G., Smith D. E. (Hrsg.): *The ovary*. International Academy of Pathology Monograph No. 3, S. 142-174. Williams & Wilkins, Baltimore 1962.
- 33 Serov S. F., Scully R. E.: Histological typing of ovarian tumours. In: *International histological classification of tumours*, No. 9. World Health Organisation, Genf 1973.
- 34 Smiley L., Beer M. A., Tandatnich J. W.: Arrhenoblastoma of the ovary. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 65, 208 (1953).
- 35 Sohval A. R.: Histopathology and ultrastructure of ovarian hilus cell tumor. Report of two cases. *Gynec. Oncol.* 7, 79 (1979).
- 36 Starer F.: Percutaneous suprarenal venography. *Brit. J. Radiol.* 38, 675 (1965).
- 37 Stewart R. S., Woodard D. E.: Malignant ovarian hilus cell tumor. The first reported case. *Arch. Path.* 73, 91 (1962).
- 38 Tucci J. R., Záh W., Kalderon A. E.: Endocrine studies in an arrhenoblastoma responsive to dexamethasone, ACTH and human chorionic gonadotropin. *Amer. J. Med.* 55, 687 (1973).
- 39 Völlmin J. A.: Gas chromatographic separation of steroids on glass capillary columns. *Chromatographia* 3, 233 (1970).
- 40 Weiland A. J., Bookstein J. J., Cleary R. E., Judd H. L.: Preoperative localization of virilizing tumors by selective venous sampling. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 131, 797 (1978).
- 41 Wentz A. C., White R. I., Migeon C. J., Itsu T. H., Barnes H. V., Jones G. S.: Differential ovarian and adrenal vein catheterization. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 125, 1000 (1976).
- 42 Werk E. E. jr., Sholiton L. J., Kalejs L.: Testosterone-secreting adrenal adenoma under gonadotropin control. *New Engl. J. Med.* 289, 767 (1973).

Curriculum vitae

- 1954 geboren in Hausen AG
- 1961 Besuch der Schulen in Hausen AG, Brugg AG
und Schiers GR
- 1974 Abschluss der Mittelschule mit der
Eidg. Matura Typus B
- 1974 Beginn des Medizinstudiums an der Uni-
versität in Zürich
- 1981 Abschluss des Medizinstudiums mit der Absol-
vierung des Eidg. Staatsexamens

